

LÉČBA DEPRESE U KARDIÁLNĚ NEMOCNÝCH

doc. MUDr. Vladimír Pidrman, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF UP, Olomouc

Autor překládá základní nástin vztahu mezi depresí a kardiálními chorobami. Zdůrazňuje přímý vztah mezi těmito dvěma závažnými nemocemi. Ve druhé části se potom zabývá léčbou kardiovaskulárních pacientů, kteří trpí zároveň depresí. Ukazuje na nezbytnost správné volby účinného a při tom bezpečného antidepresiva. Závěry jsou dokumentovány recentní literaturou.

Klíčová slova: deprese, kardiovaskulární onemocnění, antidepresiva.

CARDIAC PATIENT DEPRESSION TREATMENT

The Author gives basic relationship between depression and cardiac disease. Emphasize direct relationship of both serious diseases. The second part gives guide-line how to treat cardiac patients with depression. Show necessity to use effective and safety antidepressive medicine. Conclusions are documented by recent literature.

Key words: depression, cardiovascular disease, antidepressive medicine.

Vzájemná kombinace deprese a kardiovaskulárního onemocnění je velice závažným jevem, který není vždy doceněn. K podcenění dochází jak ze strany psychiatrů, kteří ne vždy pátrají po možném srdečním onemocnění, tak i z pohledu internisty. Ten podle autorových zkušeností termín deprese chápe nesprávně, proto ji neléčí, uvažuje-li o antidepresivu, pak se mu nejčastěji vybaví klasická skupina zastoupená dosulepinem či amitriptylinem. Následující řádky mají ozřejmit obě uvedené polohy problému.

Celoživotní prevalence deprese se odhaduje do 16%, vyšší je u žen, riziko recurence je nejméně 50%. Deprese omezuje nemocného nejen primárně – svými vlastními příznaky a z nich vyplývajícími komplikacemi, ale i sekundárně – např. abúzem drog a alkoholu, úrazy (za nimiž stojí ztráta koncentrace a pozornosti) a také tělesnými nemocemi (23, 26). Ty jsou buď díky depresi zastřeny (nepoznány), a proto neléčeny, a nebo jsou biologicky s depresí spřaženy, jako je například kardiovaskulární onemocnění. Tímto mechanismem je ovšem nemocný ohrožen dvěma závažnými a život ohrožujícími nemocemi najednou.

V rozvinutých zemích západního světa je ročně postiženo infarktem myokardu (IM) 0,5–0,8% populace. Ve věku mezi 45 a 65 lety je 40% úmrtní mužů a 10% úmrtí žen způsobeno IM. Ischemickou chorobu srdeční (ICHS) trpí v těchto zemích 2–3% populace, hypertenze (rizikový faktor pro IM i ICHS) je třetí až čtvrtou nejčastější chronickou chorobou (5, 8, 12, 13).

K dokreslení uvedených nálezů uvádíme ještě jeden ukazatel. Podle DALY (Disability Adjusted Life Years), což je vyhodnocení roků života ztracených předčasnou mortalitou a zvýšenou morbiditou, zaujímá ve vyspělých zemích ICHS první místo, unipolární deprese druhé a cerebrovaskulární onemocnění třetí místo (13).

Jaký je vztah deprese a kardiovaskulárního onemocnění?

Vzájemná kombinace deprese a kardiovaskulárního onemocnění je závažný fenomén, který velmi často komplikuje průběh jak tělesného onemocnění, tak afektivní poruchy (14, 15, 26).

Tyto komplikace lze shrnout ve třech bodech:

1. u depresivních nemocných se vyskytuje kardiovaskulární onemocnění a náhlá smrt srdeční častěji, než je tomu u nedeprativních jedinců
2. depresivní nemocní v období po IM mají vyšší riziko kardiálních komplikací než ti, kteří deprese netrpí
3. uvedené nálezy jsou vysvětlitelné jak psychologickými, tak i přímými biologickými změnami, které tvoří jakousi spojnici mezi depresí a onemocněním srdečním.

Tabulka 1 dokumentuje významný vztah deprese a kardiovaskulárního onemocnění u vybraných diagnostických jednotek. Velmi zajímavý je také pohled na dynamiku onemocnění. Pokud jde o IM, pak platí, že jeden rok před IM prožívá depresi 8%

nemocných, bezprostředně po IM 16%, po půlroce 25% nemocných. Do šesti měsíců po prodělání náhlé cévní mozkové příhody nalézáme depresi u 15% jedinců, do jednoho roku u dokonce 45%. Ještě po třech letech trpí depresí přes 20% těchto pacientů (4, 14, 10, 15).

Kardiovaskulární onemocnění je bezesporu významnou psychologickou zátěží pacienta. Často znamená alespoň dočasný radikální zásah do prakticky všech pracovních, sociálních, ale i rodinných rolí a funkcí. Nemocný je nucen omezit či dokonce zcela ukončit některé návyky nebo koníčky. V čase se musí adaptovat na novou (změněnou) kvalitu života (tabulka 2). Navíc bývá zatížen farmaky podávanými internistou, která nemusejí být vždy zcela inertní vůči CNS. Z těchto důvodů jsou psychologické aspekty vzájemného provázání onemocnění srdečního a deprese relativně dobře uchopitelné a proto i pochopitelné. Do jisté míry překvapující jsou zjištění, která dokumentují přímý biochemický vztah těchto dvou nemocí. Jde například o narušení

Tabulka 1. Výskyt deprese u některých kardiovaskulárních onemocnění

Nemoc	výskyt deprese (%)
ischemická choroba srdeční	20–30
infarkt myokardu	15–45
náhlá cévní příhoda mozková	20–40

Tabulka 2. Nejčastější příčiny rozvoje deprese u kardiovaskulárního onemocnění

Psychologické
• vynucená změna životního stylu • změna dietních návyků • obava/nejistota/ohrožení • chorobná/vynucená tělesná inhibice • změna v obsazení a plnění sociálních/pracovních/rodinných rolí • adaptace na novou kvalitu
Biologické
• hormonální dysbalance: osa hypothalamus-hypofýza-nadledviny → zvýšená nabídka kortizolu • alternovaný serotoninový metabolismus • alterace v tonu autonomního nervstva • zvýšená senzitivita sympatiku → zvýšená exprese mRNA pro protoonkogeny • změny v imunitním systému

osy hypotalamus-hypofýza-nadledvinky, kterým se vyznačují alespoň některé formy deprese. Výsledná zvýšená nabídka kortizolu negativně ovlivňuje kardiovaskulární systém. Dalším faktorem jsou změny a obraty a nabídce serotoninu a noradrenalinu. Narušení serotoninové homeostázy u depresivních nemocných například usnadňuje vznik trombů. Vlivem stresu dochází ke změnám v imunitním systému se všemi negativními důsledky. Základní biologické souvislosti popisuje tabulka 2.

Z uvedeného vyplývá, že bychom při výskytu jednoho či druhého onemocnění měli vždy alespoň skríninkově pátrat po možné přítomnosti nemoci druhé. To se týká jak psychiatrů, tak zvláště internistů.

Léčba deprese u kardiálně nemocných sestává ze dvou kroků, a to psychoterapie a farmakoterapie.

Pokud jde o psychoterapii, zde přichází v úvahu kognitivně behaviorální terapie, krátká dynamická psychoterapie a rogersovská psychoterapie. Svou formou se specificky neliší od psychoterapie u jiných skupin nemocných, je jen třeba více se zaměřit na práci s překonáním pocitu ohrožení života a zároveň nastavení nové životní kvality.

Farmakoterapie takto nemocných bude mít zcela logicky řadu specifíků. Víme, že různé skupiny antidepresiv mají odlišný vliv a průběh srdeční akce, tato vlastnost bude zvýrazněna a musí být zohledněna speciálně u rizikových kardiaků (1, 2, 4, 6, 11, 17). Možná úskalí farmakoterapie u rizikových nemocných shrnuje tabulka 3. U takových nemocných můžeme očekávat nejen atypickou terapeutickou odpověď, ale hlavně častější a kvalitou odlišné vedlejší účinky. To vyplývá z celé řady možných interakcí, z nichž za nejdůležitější lze považovat interakce mezi léky navzájem, mezi léky a tělesnou / duševní nemocí (tabulka 4). Lékové interakce, pokud nastanou, mohou být překvapivé, protože půjde často o interakce léků mezioborových, o jejichž vlastnostech není lékař vždy podrobně informován.

U kardiovaskulárně nemocných jsou tricyklická a tetracyklická antidepresiva vysoce riziková, a proto v dávkách antidepresivních kontraindikována. Tabulka 5 shrnuje jejich nejzávažnější možné kardiální nežádoucí účinky. Následující tabulka 6 dokumentuje, že sice tyto negativní účinky jsou z části závislé na hladině – při extrémních hladinách jsou vyšší, ale na druhé straně i hladiny fyziologické mohou být nebezpečné. U amitriptylinu je terapeutická plazmatická hladina mezi 200 až 300 ng/ml, ta odpovídá přibližně dávce 200 až 250 mg pro die (3, 14).

Vedlejší účinky na kardiovaskulární systém zcela zásadně odlišují jednotlivé skupiny antidepresiv. Jsou dány především jejich receptorovou a mediátorovou afinitou, resp. působením na ty systémy, které jsou nežádoucí. Tabulka 7 ukazuje v přehledu nejčastější účinky antidepresiv na úrovni mediátorů a receptorů. Tabulka 8 pak vysvětluje nejdůležitější problémy: negativa blokády histaminových H1, acetylcholinových M, adrenergických alfa 1 a alfa 2 receptorů spolu s inhibicí zpětného vychytávání noradrenalinu (17, 19, 20, 24).

Tabulka 3. Možná úskalí farmakoterapie u kardiovaskulárních nemocných

podání antidepresiva	
depresivní nemocný	deprese + kardiovaskulární onemocnění
terapeutický účinek	
očekávaný	může být atypický
vedlejší účinky	
převažují předpokládané	mohou být nové kvality / kvantitativní ↓ interakce tělesné ↔ lékové

Tabulka 4. Rizika lékových interakcí u nemocných vyššího věku

86 % populace vyššího věku má nejméně dvě současně existující nemoci
73 % populace užívá nejméně jednu další medikaci k léku základnímu

nejčastější nemoci	nejčastější medikace
35 % muskuloskeletární	35 % gastrointestinální
35 % kardiovaskulární	35 % kardiovaskulární
20 % gastrointestinální	30 % neurologické a psychiatrické
20 % neurologické a psychiatrické	

Tabulka 5. Nejčastější nežádoucí účinky tricyklických antidepresiv

- arytmogenní
- blokáda Tawarových ramének
- ortostatická hypotenze
- prodloužení intervalu QR, QT, QRS
- supraventrikulární tachykardie
- tachykardie
- předčasné ventrikulární stahy

Tabulka 7. Možný vliv antidepresiv na jednotlivé mediátory / receptory

- NoA reuptake inhibice
- alfa 2 blokáda
- 5-HT reuptake inhibice
- D reuptake inhibice
- H1 blokáda
- Ach M blokáda
- D2 blokáda
- alfa 1 blokáda

Tabulka 6. Příklad vztahu plazmatických hladin amitriptylinu a nežádoucích účinků

Účinek	Hladina	
	pod 300 ng/ml	nad 1 000 ng/ml
sinusová tachykardie	+	
prodloužení intervalu P-R	+	+
QRS	+	++
QT	+	+
S-T	+	+
síňová arytmie	+	+
anti-arytmický efekt	+	-
komorové arytmie	-	+
AV blok	-	+

Tabulka 8. Klinický význam blokády některých receptorů s ohledem na nežádoucí účinky

H1 receptory	sedace/inhibice přírůstek hmotnosti ortostatická hypotenze zhoršená motorická koordinace CNS symptomy
ACh M receptory	sinusová tachykardie retence moči/obstipace xerostomie CNS symptomy
alfa 1 receptory	ortostatická hypotenze reflexní tachykardie vertigo/titubace
alfa 2 receptory + NoA reuptake inhibice	atrio/ventrikulární arytmie AV disociace, hypertenze

Z uvedeného přehledu vyplývá, že při terapii deprese u rizikových kardiovaskulárních nemocných bychom měli volit receptorově čistá, tedy selektivní antidepresiva. U nich je nízké riziko vzniku nežádoucích kardiálních účinků. Léky první volby u kardiovas-

kulárních nemocných jsou proto antidepresiva SSRI, což je doloženo nejen teoretickými předpoklady, ale i praxí. Studie SADHART jako první za kontrolovaných podmínek prokazuje kardiální bezpečnost SSRI – sertralinu u nemocných dokonce s akutní

Tabulka 9. SSRI antidepressiva a cytochromoxidázový systém P450

	Hlavní metabolická cesta přes CYP P450	prakticky nevýznamné metabolické cesty přes CYP 450
citalopram	---	2D6, 2C19
fluoxetin	2D6*	2C19, 3A4
fluvoxamin	---	2C19, 3A4
paroxetin	2D6*	
sertralín	---	2D6, 1A2

* vede k inhibici P450

Tabulka 10. Rizikovitost některých antidepressiv s ohledem na přítomnost kardiovaskulárního onemocnění

nízké riziko	střední riziko
mianserin	moclobemid
mirtazapin	nefazodon
SSRI	TCA
trazodon	venlafaxin
viloxazin	reboxetin

Tabulka 11. Antidepressiva a riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků

antidepressiva	nežádoucí účinky
amitriptylin	+++
clomipramin	++
imipramin	++
maprotilin	++
nortriptylin	++
SSRI	0
tranylcypromin	+
mianserin	0
moclobemid	0
mirtazapin	0
venlafaxin	++
+++ závažné, ++ střední, + mírné, 0 žádné	

Tabulka 12. Antidepressiva u kardiovaskulárního onemocnění – doporučené terapeutické kroky

Kardiovaskulární onemocnění obecně
1. SSRI
2. bupropion SR
3. mirtazapin
4. SNRI
Poruchy srdečního vedení
1. SSRI
2. bupropion SR
3. SNRI
4. Mirtazapin
Hypertenze
1. SSRI
2. mirtazapin
3. bupropion SR
Hypotenze
1. SSRI
2. bupropion SR
3. SNRI

kardiální příhodou (14). Teoretickou rizikovitost SSRI můžeme spatřovat v možných interakcích vyplývajících z jejich farmakokinetiky (15, 22, 24), které v orientačně ve stručnosti shrnuje tabulka 9.

Antidepressiva SNRI jsou z pohledu metabolického bezpečnější, mají však potenciální riziko zvýšení krevního tlaku. To je větší u venlafaxinu ve vyšších dávkách, což vyplývá z méně vyvážené inhibice reuptake serotoninu a noradrenalinu, než je tomu u milnacipranu. Venlafaxin navíc v těchto dávkách také blokuje zpětné vychytávání dopaminu. K tomuto jevu u milnacipranu nedochází. NDRI bupropion SR neovlivňuje akci srdeční ani vedení vzruchu, jen mírně může zvýšit systolický tlak (2, 14, 15). Za bezpečné lze považovat i NaSSA mirtazapin. U NaRI bychom měli mít na paměti riziko zvýšení krevního tlaku. Schématicky vhodnost podání různých antide-

presiv u kardiaků předkládá tabulka 10. V tabulce 11 je rizikovitost jednotlivých antidepressiv kvantifikována.

Závěrečná tabulka vychází z konsenzu expertů o doporučených postupech léčby deprese u nemocných vyššího věku v některých rizikových případech (1). Uvádíme doporučené kroky podání antidepressiv u kardiovaskulárních onemocnění, poruchách vedení srdečního, hypertenzi a hypotenzi (tabulka 12).

Závěr

Deprese se vyskytuje ve vysoké míře u nemocných trpících kardiovaskulárními poruchami, přitom přítomnost deprese zvyšuje riziko vzniku a rozvoje kardiovaskulárního onemocnění a naopak.

Antidepressiva SSRI jsou léky vhodnými pro kardiovaskulární nemocné nejen pro svoji bezpečnost, ale i s ohledem na cílené ovlivnění serotoninového metabolismu. To má dokonce přímý vliv na korekci některých morfologických patologických procesů u kardiovaskulárního onemocnění. Jako druhý krok v léčbě těchto nemocných by měla být použita antidepressiva, která rovněž nemají vliv na vedení vzruchu srdečního a akci srdeční, což jsou bupropion SR a mirtazapin. Jejich případný vliv na krevní tlak je rovněž minimální. Zcela kontraindikována jsou u kardiálně nemocných klasická TCA, a to v jakýchkoli dávkách.

Literatura

- Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF, Carpenter D, Docherty JP. Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. Comprehensive Neuroscience, Inc., New York, 2001: 76 s.
- Basire S. Psychotropic drug directory 2003/2004. Mark Allen Publishing, Ltd., Jesses Farm, 2003: 416 s.
- Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, Camm AJ, Ruskin JN. The QT interval. Progress in Cardiovascular Diseases, 2001; 43, 5 (Suppl. 1): 1–45.
- Braunwald E. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill Book Comp., New York, 1998: 2918 s.
- Clinical Practice Guideline. Depression. American Medical Directors Association, Columbia, 1996.
- Cozza KL, Armstrong SC. The cytochrome P450 system. Drug interaction principles for medical practice. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, DC, 2001: 262 s.
- Flint AJ, Rifat SL. Maintenance treatment for recurrent depression in late life: a four year outcome study. Am. J. Geriatr. Psychiatry, 2000; 8 (2): 112–116.
- Goodyer JM. Unipolar depression. Oxford University Press, New York, 2003: 212 s.
- Gottfried CG, Karlsson I. Depression in later life. OCC, Ltd., Oxford, 1997: 58 s.
- Henn F, Sartorius N, Helmchen H, Lauter H. Contemporary psychiatry. Springer, Berlin, 2001: 2258 s.
- Jacobson SA, Preis RW, Greenblatt DJ. Handbook of geriatric psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, DC, 2002: 445 s.
- Malhi GS, Bridges PK. Management of depression. Martin Dunitz, London, 1998: 130 s.
- Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease. Cambridge, Harvard University Press, 1996.
- Pidman V. Deprese a kardiovaskulární onemocnění. 2. doplněné vydání, Maxdorf, Praha, 2002: 48 s.
- Pidman V, Bouček J, Kryl M. Deprese v interní medicíně. PCP, Praha, 2003, 46 s.
- Preskorn SH. Outpatient management of depression. Professional Communication, Inc., Caddo, 1999: 256 s.
- Reuben BD, Herr KA, Pacala JT, et al. Geriatrics at your fingertips. Blackwell Publishing, Inc., Malden, 2003: 240 p.
- Roose SP, Spatz BS. Treating depression in patients with ischemic heart disease. Drug safety, 1999; 20: 459–465.
- Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. Circulation, 2001; 104: 1894–1898.
- Shiloh R, Nutt D, Weizman A. Atlas of psychotropic pharmacotherapy. Martin Dunitz, London, 2000: 235 s.
- Schallberg AF, Cole JO, DeBastista C. Manual of clinical psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington, DC, 2003: 700 p.
- Solai LK, Mulsant BH, Pollock BG. Selective serotonin reuptake inhibitors for late-life depression: a comparative review. Drug Aging, 2001; 18 (5): 355–368.
- Spar EJ, La Rue A. Concise guide to geriatric psychiatry. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, DC, 2002: 372 s.
- Stahl MS. Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. Cambridge University Press, Cambridge, 2002: 602 s.
- Stein DJ, Hollander E. Textbook of anxiety disorder. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, DC, 2002, 516 s.
- Thorpe L, Whitney DK, Kutcher SP, Kennedy SH, et al. Clinical Guidelines for the treatment of depressive disorders. VI. Special populations. Canadian Journal of Psychiatry, June, 2001; 46, (Suppl. 1): 63S–76S.